



TITLE:

腎尿細管性アシドーシスに伴う腎石灰化症の兄弟発症例

AUTHOR(S):

瀬川, 直樹; 木山, 賢; 東, 治人; 古武, 彌嗣; 芦田, 明;
玉井, 浩; 勝岡, 洋治

CITATION:

瀬川, 直樹 ...[et al]. 腎尿細管性アシドーシスに伴う腎石灰化症の兄弟発症例. 泌尿器科紀要 2006, 52(5): 353-357

ISSUE DATE:

2006-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113851>

RIGHT:

腎尿細管性アシドーシスに伴う 腎石灰化症の兄弟発症例

瀬川 直樹¹, 木山 賢¹, 東 治人¹, 古武 彌嗣¹
芦田 明², 玉井 浩², 勝岡 洋治¹

¹大阪医科大学泌尿器科学教室, ²大阪医科大学小児科学教室

NEPHROCALCINOSIS DUE TO RENAL TUBULAR ACIDOSIS IN TWO BROTHERS

Naoki SEGAWA¹, Satoshi KIYAMA¹, Haruhito AZUMA¹, Yatsugu KOTAKE¹,
Akira ASHIDA², Hiroshi TAMAI² and Yoji KATSUOKA¹

¹The Departments of Urology, Osaka Medical College

²The Departments of Pediatrics, Osaka Medical College

A 25-year-old man was admitted to our hospital because of left lumbago. An abdominal X-ray film demonstrated multiple calculi in the medullary positions of both kidneys and an impacted calculus in the left ureter. He was diagnosed with bilateral nephrocalcinosis and nerve deafness due to distal renal tubular acidosis (RTA) in childhood and was treated with alkali agents for several years. Extracorporeal shock wave lithotripsy was performed successfully against the left ureteral calculus. His older brother had also been diagnosed with RTA and nephrocalcinosis at the age of 2 years and 6 months. Nephrocalcinosis due to RTA associated with nerve deafness in brothers is rarely reported. (Hinyokika Kyo 52 : 353-357, 2006)

Key words : Nephrocalcinosis, Renal tubular acidosis, Nerve deafness

緒 言

腎尿細管性アシドーシス (RTA) は腎尿細管の異常により尿の酸性化障害を来し、高 Cl 血症性代謝性アシドーシスを呈する疾患で多様な症状を認める。今回、われわれは腎石灰化症、左尿管結石の症例で、その結石発生の原因が遠位尿細管性アシドーシス (distal renal tubular acidosis: dRTA) であり、さらに難聴を伴う症例を経験した。実兄も同様の疾患であり稀な兄弟発症の 2 症例であったので報告する。

症 例

患者 1 : 25 歳, 男性。

主訴 : 左側腹部痛。

既往歴 : 生後 2 カ月時に RTA と診断され、3 カ月、4 歳、7 歳時に低 K 血症にて入院加療をうけている。

3 歳時、両側性蝸牛性感音性難聴 (左 : 聴力消失, 右 : 補聴器装着) と診断され、21, 23 歳時に他院耳鼻科でそれぞれ右および左側の前庭水管拡大術をうける。

6 歳時に大腸炎にて、22, 23 歳時、高 CPK 血症にて入院加療をうけている。

家族歴 : 母親は甲状腺機能亢進症にて内服治療中。

同胞は 2 人、本人は末弟。長兄が 2 歳 6 カ月時に dRTA と診断され、感音性難聴、腎性くる病および腎石灰化症 (腎結石としてたびたび自排し、成分はリン酸 Ca) を伴いビタミン D (活性型) 療法およびアルカリ製剤内服治療中 (後述、症例 2)。

現病歴 : 正常分娩にて出生。生後 1 カ月時、体重増加不良のため当院小児科を受診、代謝性アシドーシス、アルカリ尿を指摘され、精査入院し各種検査にて dRTA と診断された。4 歳時に腹部超音波検査にて両腎髄質部のエコー輝度が周囲に比し明らかに上昇し、腎石灰化症と診断された。腎盂 腎杯の拡張は認めなかった。

これまでクエン酸およびカリウム製剤 (Albright 氏液[®], ウラリット[®]) の投薬を受けていたが、たびたび低 K 血症症状、高 CPK 血症をきたし、その都度入院治療をうけた。今回、2005 年 7 月上旬頃より左側腹部痛を自覚し、救急外来を受診した際、左尿管結石を疑い当科を紹介された。KUB にて両腎石灰化症および左尿管に結石の嵌頓を認めた。

入院時現症 : 身長 168 cm, 体重 55 kg, 栄養状態は中等度。体温 36.6°C, 血圧 150/98 mmHg。栄養状態は良好。脈拍 76 回/分。左 CVA に叩打痛を認めた。

入院時および現在までに行われた検査所見を Table 1 に示す。

Table 1 検査成績

血液生化学 (入院時)		動脈血液ガス分析 (2歳時)	
TP	7.6 g/dl	pH	7.345
Na	140 mEq/l	PaCO ₂	35.3 mmHg
K	4.5 mEq/l	PaO ₂	105.2 mmHg
Cl	103 mEq/l	HCO ₃ ⁻	18.8 mEq/l
Ca	9.3 mg/dl	BE	-4.6 mEq/l
P	3.1 mg/dl		
BUN	17 mg/dl	腎機能 (2カ月時)	
Creat	1.66 mg/dl	Fishberg 濃縮試験	最高比重 1.009
UA	7.0 mg/dl	酸負荷試験	尿 pH 6.0 以下に下がらず
CPK	235 U/l	アルカリ負荷試験	T _m HCO ₃ 正常域
ALP	222 U/l	クレアチニンクリアランス	80 ml/min
CRP	0.43 mg/dl		
血液一般 (入院時)		尿化学 (22歳時)	
WBC	6.66×10 ³ /μl	1日尿量	1,350 ml
RBC	5.09×10 ³ /μl	尿比重	1.005
Hb	16.5 g/dl	蛋白	47 mg/dl
Hct	47.70%	尿中 Ca 排泄量	33.8 mg/day
Plt	143×10 ³ /μl	Na	64.8 mEq/day
検尿 (入院時)		K	58.1 mEq/day
pH	7.345	Cl	49.4 mEq/day
沈渣 赤血球	多数/hpf	クレアチニン	742 mg/day
白血球	(-)	尿酸	340 mg/day
細菌	(-)	尿 Ca/Cr	0.045
血清 (2カ月時)		浸透圧	281 mOsm/kg
ASO	120倍	血中 β ₂ -MG	1.5 μg/ml
ASK	320倍	尿中 β ₂ -MG	16 μg/ml

血液生化学では軽度腎機能低下と炎症所見が認められ、Ca 濃度は正常であった。検尿ではアルカリ尿および血尿を認めた。入院した際に行われた RTA に関する諸検査において酸負荷試験では血中重炭酸塩の低下にかかわらず尿 pH は 6.0 以下に下がらず、尿の酸性化障害を示した。アルカリ負荷試験では T_mHCO₃ (尿細管最大輸送量) は正常域であった。Fishberg 濃縮検査では尿濃縮障害を示した。Ccr は 80 ml/min と

やや低下していた。以上、代謝性アシドーシス、尿濃縮能低下、尿酸性化能低下が認められ、dRTA と診断された。甲状腺機能、副甲状腺機能は正常であった。

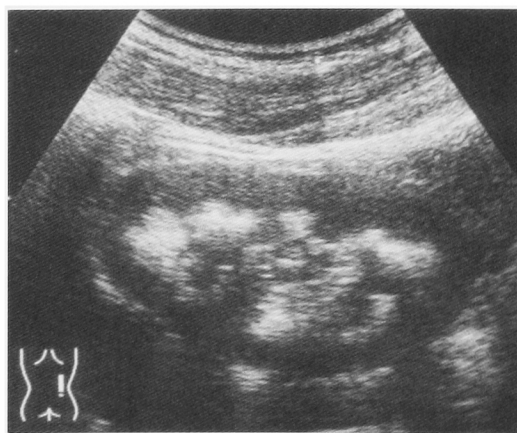


Fig. 1. An abdominal ultrasound sonography demonstrates multiple high echoic lesions in the medullary positions of both kidneys.



Fig. 2. Plain film of abdomen on admission shows bilateral nephrocalcinosis and left ureteral calculus.

画像診断: 腎部エコーでは両腎髓質に局限する高エコー域を多数認めた (Fig. 1). KUB にて両側腎に粟粒大 散在性の石灰沈着像が多数認められ, 第3腰椎左側に尿管結石像を認めた (Fig. 2).

治療経過: 左尿管結石に対し体外衝撃波結石破碎術 (ESWL) (Siemens 社製, Multiline) を施行し, 破碎は良好であった (衝撃波数8,000発, エネルギーレベル8.0). 副作用として肉眼的血尿を2日間認めた後, 消失した. 「Endourology, ESWL による結石治療の評価基準」¹⁾ に従って表記すると以下ようになる.

[DL-U1, DN-1, DS-4, DP1, Tx (0) -1, CP-0, CF-0, CH-1, CS-0, CI-0]

患者2: 31歳, 男性 (症例1の実兄).

既往歴および現病歴: 2歳6カ月時, 肺炎にて当院小児科に入院し, 精査の結果, 先天性 dRTA (I型) と診断された. また, 腹部エコー検査および KUB にて両腎髓質に石灰化を認め, dRTA に伴う腎石灰化症と診断された. クエン酸およびカリウム製剤 (Albright 氏液®, KCl 顆粒, ウラリット®) の投薬を15年間受けていたが, この間息薬により4, 10歳時に筋肉痛, 口渴を自覚し低K血症, 高CPK血症, 代謝性アシドーシスの悪化にてその都度入院, 電解質補正

を受けていた. また感音性難聴のため補聴器を装着しており, 腎性くる病に対して活性型ビタミンD療法が行われている. 16歳時よりK製剤 (ウラリット U®) に内服変更され, 現在ウラリット®を投与されている. 腎結石としてたびたび自然排石し, 成分はリン酸Caであった (Fig. 3, 4). 結石嵌頓により疼痛を自覚し, 泌尿器科外来へは23歳時に一度受診歴がある. 小児科外来には定期受診し血液ガス, 電解質測定を行っている.

考 察

RTA には遠位腎尿管管でのプロトンポンプ機能異常による水素イオン (H^+) 分泌障害のため尿中酸排泄が低下する遠位型 (I型, 古典的, dRTA), 近位尿管管での重炭酸イオン (HCO_3^-) 再吸収障害による近位型 (II型, pRTA) と遠位尿管管での K^+ と H^+ の排泄障害による高K血症型 (IV型) に大別される. 小児の dRTA では原発性が多く, 散発性と遺伝性 (常染色体劣性, 常染色体優性) が知られている²⁾ 自験例では酸負荷試験で尿 pH 低下がないこと, H^+ 分泌障害を認めること, また重炭酸排泄率の上昇がないことから dRTA と診断されていた³⁾ 両親は健常者であるが長兄が同様の疾患に罹患しており, 聴力障害を伴う常染色体劣性の dRTA と矛盾しない所見であった.

近年, 本疾患においては遺伝子変異があることが明らかにされた. 遠位尿管管の介在細胞では細胞内の水素イオンは管腔側細胞膜の H^+ -ATPase によって管腔内に排泄される. H^+ -ATPase は細胞内に位置する少なくとも5種類のサブユニット, 細胞膜内に存在する15 kD のサブユニット, 116 kD の integral membrane protein とからなる複合体である. この H^+ -ATPase の B1 サブユニット遺伝子 (ATP6B1) は内リンパ嚢と蝸牛の内リンパ液の pH 恒常性の維持に寄与しており, この ATP6B1 の変異が常染色体劣性遺伝形式の dRTA において難聴を伴う原因であると報告されている^{4,5)}

dRTA ではくる病, 腎石灰化, 低K血症が高頻度に認められ⁶⁾, 約3割に聴力障害 (神経性難聴) を合併する⁷⁾ また, dRTA のうち腎石灰化症もしくは尿路結石を合併する頻度は46%と報告されている⁸⁾ Brenner ら⁹⁾ の報告では43例の I 型 RTA のうち, 半数以上の症例 (24例) に腎石灰化を伴い (56%), 腎結石を伴ったもの2例 (5%), とともに認められたもの1例 (2%) であった. 平塚ら¹⁰⁾ の報告ではそれぞれ23, 50, 23%であった. 尿路結石症の発生原因に占める dRTA の割合は吉田らの全国集計によると13年間において15例 (0.1%) と報告されている¹¹⁾ 本症における腎石灰化 尿路結石の成因については代謝性

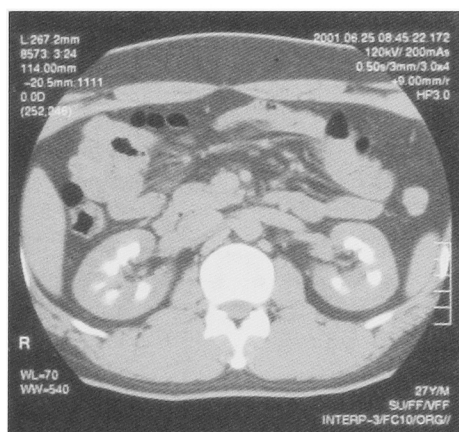


Fig. 3. Plain CT of abdomen shows nephrocalcinosis.

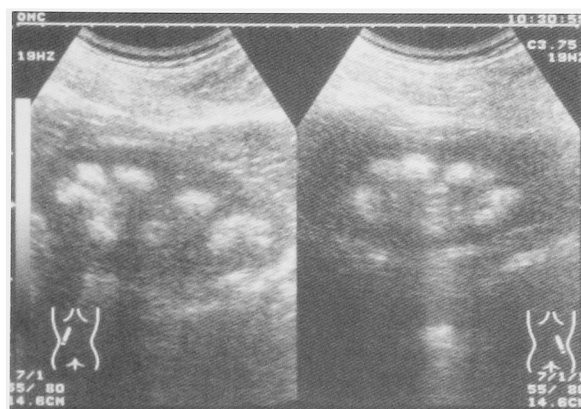


Fig. 4. An abdominal ultrasound sonography demonstrates multiple high echoic lesions in the medullary positions of both kidneys.

アシドーシスによる骨の吸収亢進と遠位尿管管でのCa再吸収の低下のため尿中Caの排泄が増加、アルカリ尿によるCa/P塩の溶解度の低下と、Caのキレート剤であるクエン酸の尿中排泄の低下のためCaがリン酸やシュウ酸と結合することによるとされている⁶⁾

腎石灰化症(nephrocalcinosis)は腎実質内に多数の石灰化を認める病態で腎盂・腎杯腔内に結石が存在する腎結石症(nephrolithiasis)を伴う場合と伴わない場合がある¹²⁾ 本症における腎石灰化は髄質性で石灰沈着は集合管の基底膜、間質組織の中から始まるといわれている¹⁰⁾ 結石形態として腎石灰化と腎尿路結石が併存することも本症の特徴である。

dRTAではその他、成長障害、低K血症による四肢麻痺、筋力および筋緊張の低下や不整脈などが認められる。小児では成長障害を発症させないことが重要で¹³⁾ 自験例でも7歳時は成長曲線で $-1.5 \sim -1.3$ SD(身長:115.3 cm, 体重:17.5 kg)であったが、治療によりcatch up growthがみられ、22歳時には身長168 cm, 体重59 kgと -0.2 SD程度とほぼ正常な成長を遂げている。

dRTAにおける治療に関しては、本症が多彩な臨床症状を呈することを考慮し、種々の合併症を予防するうえで早期発見と発見後のすみやかなアルカリ剤の投与とKの補充が基本である¹⁴⁾ 自験例では乳幼児期よりK製剤に加えアルカリ製剤としてウラリット®発売前であったためAlbright氏液®(クエン酸140 g, クエン酸ナトリウム75 g, クエン酸カリウム25 g, 水1,000 ml)¹⁰⁾を服用していたが、嚴重な定期的内服は困難で怠薬が誘因となりたびたび低K血症、高CPK血症をきたしたと思われる。アルカリ剤としてウラリットU®はクエン酸カリウム:クエン酸ナトリウム:クエン酸がモル比で2:2:1の割合で配合されており⁴⁾ 現在ではウラリット錠®を1日16錠(朝6, 昼5, 夕5)およびスローK®内服により良好にコントロールされている。治療により発育障害や骨病変は改善するが、尿濃縮力障害、腎石灰化は尿中クエン酸排泄量を正常化させるのに十分なアルカリ量を投与しても消失させることは困難で改善しないといわれている¹⁵⁾ 長期予後を観察した報告も限られており断言はできないが腎石灰化による腎機能低下が予後を決定する重要な因子の一つであると思われる⁶⁾ 腎石灰化症に対しては腎瘻を造設し結石溶解療法を行ったり、ESWLを併用する治療も散見されるが^{16, 17)}、今後より画期的な治療法の開発が必要であると思われる。

自験例は乳幼児期に高Ca尿症、低クエン酸尿症が存在したか否かはデータがないため不明であるが現在は正常域であった。dRTA患者の場合、アルカリ尿が持続するためリン酸カルシウム結石形成を促進する

ことが危惧されるがあまり重要な危険因子でないといわれている。しかし、尿路感染を伴う際には結石の増大や形成に注意が必要である。尿管内への結石嵌頓などの閉塞機転となるような場合は速やかな処置が必要となる。難聴、腎石灰化症を伴う遠位型RTAの同胞発症例の報告はわれわれの調べた限りでは自験例が本邦3例目の報告で稀である^{2, 18)} 本症は常染色体劣性遺伝であり、これらの合併症を有する兄弟発症例は実際、数多く存在していると思われるが、意外に報告が少ない。これはdRTAの臨床症状が多彩で他科専門領域にわたる横断的疾患であり、また小児から成人にわたる長期の経過観察を必要とするため、案外まとまって言及した報告がないものと推測する。今後、小児における尿路結石をみた場合は家族歴を厳重に聴取し、尿細管機能異常をはじめとする基礎疾患の有無を念頭において、十分な検索を行うことが重要であると思われる。

結 語

RTAによる神経性難聴を伴う腎石灰化症の兄弟発症した2例を報告した。

文 献

- 1) 園田孝夫: Endourology, ESWLによる結石治療の評価基準. 日泌尿会誌 **80**: 505-506, 1989
- 2) Anai T, Yamamoto J, Matsuda I, et al.: Siblings with renal tubular acidosis and nerve deafness. the first family in Japan. Hum Genet **66**: 282-285, 1984
- 3) 坂本 亘, 川島秀紀, 西島高明, ほか: 尿細管性アシドーシスに伴うシェーグレン症候群における腎石灰化症の1例. 泌尿紀要 **33**: 1105-1109, 1987
- 4) 五十嵐 隆: 腎尿細管性アシドーシスの臨床と病因の分子的解明. 日小児会誌 **106**: 1362-1369, 2002
- 5) Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al.: Mutation in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. Nat Genet **21**: 84-90, 1999
- 6) 菊田芳克, 総谷啓元, 伊藤辰夫: 遠位型腎尿細管性アシドーシスの男児例. 小児臨 **56**: 1539-1545, 2003
- 7) Dunger DB, Brenton DP and Cain AR: Renal tubular acidosis and nerve deafness. Arch Dis Child **55**: 221-225, 1980
- 8) 桜井英夫, 鈴木周雄, 桜本敏夫, ほか: CPK異常高値を伴った腎尿細管性アシドーシスの1例. 横浜医 **31**: 133-137, 1980
- 9) Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, et al.: Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various

- type of renal tubular acidosis. *N Engl J Med* **307**: 217-221, 1982
- 10) 平塚義治, 藤沢保仁, 田口 尚: 不全型尿細管性アシドーシスを伴う腎石灰化症兼多発性尿路結石. *日泌尿会誌* **67**: 188-200, 1976
 - 11) 吉田 修: 日本における尿路結石症の疫学. *日泌尿会誌* **70**: 975-983, 1979
 - 12) 木野 稔: (腎臓症候群—その他の腎臓疾患を含めて) その他腎石灰化症. 別冊日臨, 領域別症候群17, 腎臓症候群 (下): 659-661, 1997
 - 13) Caldas A, Broyer M, Dechaux M, et al.: Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and longterm follow-up of 28 patients. *J Pediatr* **121**: 233-241, 1992
 - 14) 村上智明, 田原泰夫, 永島哲郎: 腎の石灰化陰影にて発見された遠位型尿細管性アシドーシスの1例. *小児臨* **47**: 523-526, 1994
 - 15) 五十嵐 隆: 小児難病の診断と扱い方. 腎尿細管性疾患. *小児診療* **55**: 2449-2453, 1992
 - 16) Nakatsuka S, Kinoshita H, Ueda H, et al.: Combined treatment of medullary sponge kidney by EDTA potassium citrate and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur Urol* **14**: 339-342, 1988
 - 17) Vandeursen H and Baert L: Prophylactic role of extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of nephrocalcinosis. *Br J Urol* **71**: 392-395, 1993
 - 18) 山本俊至, 太田 茂: 低K血性筋症を生じた難聴を伴う家族性腎尿細管性アシドーシスの1例. *小児内科* **26**: 477-480, 1994
- (Received on October 12, 2005)
(Accepted on December 2, 2005)